

**Histologische Untersuchungen an der Schilddrüse
des Meerschweinchens nach Behandlung mit ACTH
und Hormonen der Nebennierenrinde**

von

Alfred Anton Sakhel
aus Jerusalem/Jordanien

Aus dem Anatomischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. K. F. Bauer

Histologische Untersuchungen an der Schilddrüse
des Meerschweinchens nach Behandlung mit ACTH
und Hormonen der Nebennierenrinde.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Alfred Sakhel
aus Jordanien

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. E. Wetterer
Referent: Professor Dr. Merkle
Korreferent: Professor Dr. Bauer

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Juli 1968

Die glandotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens werden von TONUTTI als Wachstumsfaktoren mit spezifischen Angriffspunkten zu einzelnen Drüsen betrachtet. Bei Dämpfung oder Funktionssteigerung eines von der Hypophyse gesteuerten Systems kann sich das aber auch auf andere Funktionsbereiche auswirken. Denn die glandotrop gesteuerten Systeme werden zwar durch das jeweilige sog. "adäquate" Hormon (HOFF) entscheidend beeinflußt, können aber auch durch sog. "inadäquate" Hormone mit beeinflußt werden (HOFF).

So ist das ACTH das "adäquate" Hormon für die Nebennierenrinde, besonders die Zona fasciculata, deren Entfaltung und Sekretionsumfang es steuert und damit die Bildung der Rindenhormone reguliert. Außer zahlreichen experimentellen Befunden, die darüber schon vorliegen, zeigt als Beispiel aus der Pathologie der (echte, d.h. hypophysäre) M. Cushing, daß eine übermäßige ACTH-Produktion auch die Tätigkeit anderer endokriner Drüsen beeinflussen kann; eine solche Fähigkeit wird auch den Rindenhormonen selbst zugeschrieben. Über diese Zusammenhänge gibt es schon viele Beobachtungen von klinischer Seite, die z. B. von HOFF eingehend erörtert werden. Zu dieser Frage sind in der Literatur auch schon experimentell-histologische Arbeiten erschienen, namentlich auch über die funktionelle Wechselbeziehung Nebennierenrinde - Schilddrüse. Die Resultate scheinen jedoch noch nicht eindeutig und werden zum Teil sehr unterschiedlich interpretiert.

Aufgabe der Arbeit

In der vorliegenden Studie haben wir die Schilddrüsen normaler sowie mit ACTH und mit Rindenhormonen behandelter Meerschweinchen histologisch untersucht mit dem Ziel, mögliche Veränderungen des Organs nach der Hormoneinwirkung zu erfassen und zu erörtern.

Material und Methodik

Es wurden 5 Gruppen zu je 8 männlichen Meerschweinchen gleicher Zucht gebildet. Das Gewicht lag um 250 g. Die Tiere wurden mit standardisierter Kost "Altromin Me" gefüttert und bei konstanter Raumtemperatur gehalten.

1. Gruppe: 8 unbehandelte Kontrolltiere
2. Gruppe: 8 mit ACTH (Schering) behandelte Tiere (14 Tage täglich 4 i. E. i.m.)
3. Gruppe: 8 mit Cortison behandelte Tiere (14 Tage täglich 5 mg Scheroson-Depot) i.m., zusammen also 70 mg
4. Gruppe: 8 DOCA-Tiere (14 Tage täglich 5 mg "Cortiron" (Schering) i.m.)
5. Gruppe: 8 Aldosteron-Tiere (14 Tage mit einer Gesamtdosis von 2,0 mg Aldocorten (CIBA) i.m.)

24 Stunden nach der letzten Injektion wurden die Schilddrüsen nach Tötung mit Chloroform sofort entnommen und in Bouin fixiert. Nach 24stündiger Fixierung bei Zimmertemperatur erfolgte die Einbettung über Methylbenzoat in Paraffin, Schnittdicke 10 μ m, Färbung mit HE.

Zunächst beobachteten wir die histologischen Präparate subjektiv und achteten bei den hormonbehandelten Organen auf Veränderungen im Sinne einer Morphokinese (NEUMANN), das heißt einer morphologisch gekennzeichneten übermäßigen oder subnormalen Stimulierung der Schilddrüse. Dann maßen wir die Kerngrößen der Follikelepithelien, um die Befunde zu präzisieren und in Diagrammen wiedergeben zu können. Dazu wurden die Schnitte mit einem Projektionsmikroskop bei 2500facher Vergrößerung projiziert und die Kerne



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546302_0002

erörtert werden soll, sind in den ACTH-Schilddrüsen auffällig vermehrt und auch vergrößert (vgl. EHRENBRAND).

Auch die Kernmessung der Follikelepithelien beweist das deutliche Anwachsen der Kernvolumina nach ACTH-Behandlung. Der Gipfel wird um zwei Zwischenklassen nach rechts verlagert, und um dieselbe Spanne steigt auch das mittlere Kernvolumen von 70 auf $111 \mu\text{m}^3$. Das entspricht einer mittleren Kernvergrößerung von 59% (Abb.1).

Auch die Cortison-Behandlung führt zu einer Kernvolumenvergrößerung, die jedoch geringeren Grades als nach ACTH ist. Wir finden eine Rechtsverlagerung des Gipfels um eine Zwischenklasse, mit ihr eine Zunahme der mittleren Kerngrößen von 70 auf $88 \mu\text{m}^3$ (Abb.2). Diese Differenz der Mittelwerte von 25% läßt sich nach der 3- σ -Regel statistisch sichern.

Die Kerngrößenkurve nach DOCA zeigt gegenüber den Normaltieren bei gleichem Gipfel eine leichte Linksverschiebung. Diese geringe Kerngrößenabnahme von $70 \mu\text{m}^3$ auf im Mittel $66 \mu\text{m}^3$ ist biologisch-statistisch nicht beweiskräftig, da sie sich nach der 3- σ -Regel nicht sichern läßt. (Abb.3).

Nach Aldosteron beobachteten wir eine Kernvergrößerung, die in der Kernvariationskurve hervortritt, obgleich der Gipfel sich noch nicht eindeutig nach rechts verlagert hat (Abb.4); das mittlere Kernvolumen ist von 70 auf $81 \mu\text{m}^3$ angestiegen. Der statistische Vergleich nach der 3- σ -Regel zeigt, daß diese Veränderung im vorliegenden Untersuchungsmaterial gegenüber den Normaltieren an der Grenze der statistischen Sicherheit liegt. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, daß die Kerngrößen in den Follikeln der Aldosterongruppe teilweise stark streuen, während die anderen behandelten Versuchstiergruppen im ganzen recht gleichförmig reagierten. Allerdings ist anzumerken, daß die auffallenden individuellen Abweichungen der Gruppe nach oben tendieren, d.h. im Sinne einer Kernvergrößerung,

während im Einzelfall ein mittleres Kernvolumen von etwa $77 \mu\text{m}^3$ nicht unterschritten wurde.

Diskussion der Befunde

Die Kernverteilungskurve zeigt, daß ACTH unter den geschilderten Versuchsbedingungen eine erhöhte Stimulierung der Schilddrüsenfollikel bewirkte. Die gleichmäßige Rechtsverlagerung der Kurve um zwei Zwischenklassen beweist, daß nahezu sämtliche Kerne in etwa gleichem Maße an Volumen zugenommen haben. Auch Cortison-Behandlung brachte eine erhöhte Stimulierung, die jedoch hinter der ACTH-Wirkung zurückblieb.

Nun ist die Morphokinese der Schilddrüse einschließlich der Änderungen des mittleren Kernvolumens bekanntlich nur Ausdruck des Stimulierungsgrades des Organs, aber nicht unbedingt seiner eigenen Leistung, d.h. Hormonbildung und -abgabe. Diese Leistung kann aus dem histologischen Bild des Organs allein nicht abgelesen werden (TONUTTI). So bewirkt beispielsweise das Thyreostaticum Methylothiouracil das histologische Bild einer superaktiven Schilddrüse mit vergrößerten Zellkernen, während, wie bekannt ist, die Thyroxinproduktion versiegt. Die Thyreostatica hemmen den Aufbau dieses Hormons, was zur Mehrproduktion von TSH führt. Dies wiederum erklärt die Kernschwellung, so daß wir hier nicht von einer erhöhten Leistung, sondern nur von einer erhöhten Stimulierung des Organs sprechen können.

Eingedenk dieser Grenzen der Interpretation des Gesamtgeschehens ist doch hervorzuheben, daß die Kerngrößen des Follikel-Epithels einen sehr guten und empfindlichen Gradmesser der Stimulierung darstellen, wie besonders LUDWIG (1950), ALFERT und Mitarb. (1955), NEUMANN (1955, 1963), KOCH (1958), WILFLINGSIEDER und Mitarb. (1961), PALKOVITS (1963) betonen.

In der Literatur der experimentell-histologischen Arbeitsrichtung wird von verschiedenen Autoren die Meinung vertreten, daß eine vermehrte ACTH-Bildung und (oder) eine vermehrte Produktion von Rindenhormonen die Schilddrüsenfunktion dämpfe (TONUTTI 1944, 1955, KRACHT und SPAETHE 1953, 1954, HERRMANN 1967, u.a.). So fand HERRMANN (1967) bei mit ACTH behandelten Meerschweinchen subaktive Schilddrüsenfollikel mit kleinen Kernen. KRACHT und SPAETHE (1953a) erörtern schon ausführlich diesen "thyreo-corticotropen Phasenwechsel" in der Leistung des Hypophysenvorderlappens. Sie erklären ihn, wie auch TONUTTI, damit, daß eine Mehrproduktion von ACTH zu einer Verminderung der TSH-Bildung oder -Abgabe durch die Hypophyse führe. Sie betonen andererseits, daß sich Befunde anführen ließen, "welche die diskutierten Korrelationen nicht bestätigen und auf die Beteiligung weiterer Faktoren mit noch unbekannten Wirkungsmechanismen hinweisen. Eine Schematisierung oder Verallgemeinerung des Austauschphänomens zwischen ACTH und TSH erscheint unzweckmäßig"... (1953a, S.189). Gegen eine solche Verallgemeinerung sprechen besonders auch WATZKAs (1942) Untersuchungen an der menschlichen Schilddrüse.

Nun war nach den eigenen Befunden eine erhöhte Stimulierung der Schilddrüse namentlich nach ACTH, aber auch nach Cortison, ganz evident. Wir glauben daher, daß diese Wirkstoffe als "inadäquate" Hormone der Schilddrüse (vgl. HOFF) gelten können, ohne daß es allerdings schon möglich erscheint, den Wirkungsmechanismus im einzelnen klarzulegen. Vielleicht ist die bisher übliche Erklärung, daß Änderungen des Stimulierungsgrades nur über das TSH-Prinzip erfolgen, zu einseitig, vielleicht wäre auch eine Direktwirkung der inadäquaten Hormone zu diskutieren. Für eine "inadäquate" Wirkung des ACTH auf andere endokrine Drüsen spricht übrigens ein Nebenfund (MERKLE, noch nicht veröffentlicht), den wir an den Leydigzellen erheben

konnten. Ohne daß wir bis jetzt die Kerngrößen der Leydigzellen karyometrisch ausgewertet haben, fällt schon bei subjektiver Beobachtung der Hoden der ACTH-Meerschweinchen eine beträchtliche Kernvolumenzunahme in diesen Zellen auf. Wir können die Frage noch nicht beantworten, ob dieser starken Stimulierung der Leydigzellen durch ACTH-Gaben auch eine vermehrte androgene Kapazität entspricht.

Eine ähnliche, wenn auch schwächere Wirkung zeitigt unter den gegebenen Versuchsbedingungen das Cortison. Schließlich betrachten wir auf Grund der Follikel- und Kernberunde eine mäßig stimulierende Wirkung des Aldosterons für wahrscheinlich; hier müßte die Untersuchungsbasis noch erweitert werden.

Die Schilddrüse wird durch DOCA morphokinetisch praktisch nicht beeinflusst, eine nennenswerte Änderung des Stimulationsgrades glauben wir verneinen zu können. Dieses schilddrüsenneutrale Verhalten des DOCA führen wir darauf zurück, daß das Desoxycorticosteron (DOC) kein genuines Rindenhormon ist und im zirkulierenden Blut nicht vorkommt, sondern nur in der NNR als Zwischenprodukt bei der Aldosteron-Synthese auftritt (HOFF, S. 794). Gerade diese mangelnde Schilddrüsen-Wirkung des DOCA werten wir als Beweis für die "inadäquate" Wirkung des ACTH und der genuinen Rindenhormone, wenigstens des Cortisons, auf die Schilddrüse. Es zeigt, wie die adäquate, d.h. organspezifische Wirkung eines Hormons von seinem eigenen Funktionskreis im Sinne HOFFs auf einen anderen Funktionskreis übergreifen kann.

Zusammenfassung

Die Schilddrüsen normaler und mit ACTH sowie mit Rindenhormonen behandelter Meerschweinchen wurden histologisch und histometrisch untersucht. Die Karyometrie der Follikel-epithelien ergab, daß ACTH eine deutliche, Cortison eine

mässige Stimulierung der Schilddrüse hervorrufen. Von Aldosteron nehmen wir eine mässig bis schwach stimulierende Wirkung an, während DOCA als nicht-genuines Rindenhormon keine stimulierende Wirkung zeigt.

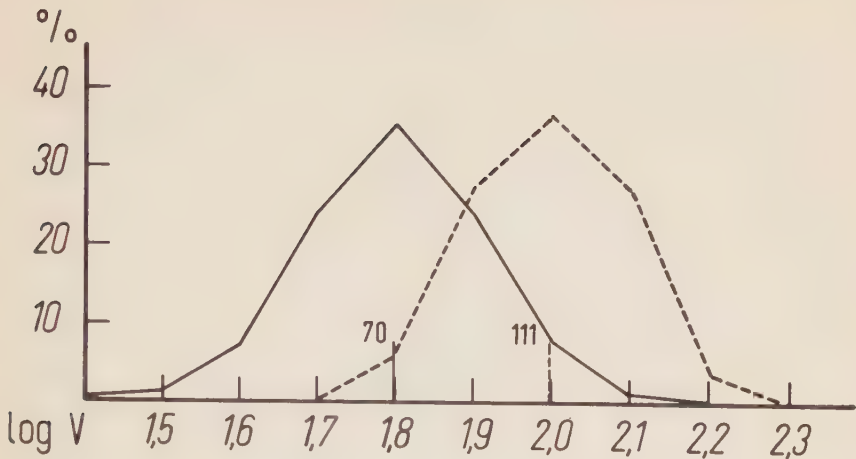


Abb. 1 A C T H

Abb. 1 - 4: Frequenzkurven der Kerngrößen

- Unbehandelte Kontrolltiere
- - - Mit Hormonpräparat behandelte Tiere

Abszisse: Kernvolumen. Bezeichnet sind die Logarithmen der Volumina ($\log V$) der Kernklassen. 2.0 bedeutet z.B. diejenige Kernklasse, deren Klassengrenzen zwischen $\log 2.0 = 100 \mu\text{m}^3$ und $\log 2.1 = 126 \mu\text{m}^3$ liegen; Klassenmitte = $112 \mu\text{m}^3$.

- | Mittleres Kernvolumen der Normaltiere
| Mittleres Kernvolumen der Versuchsgruppen

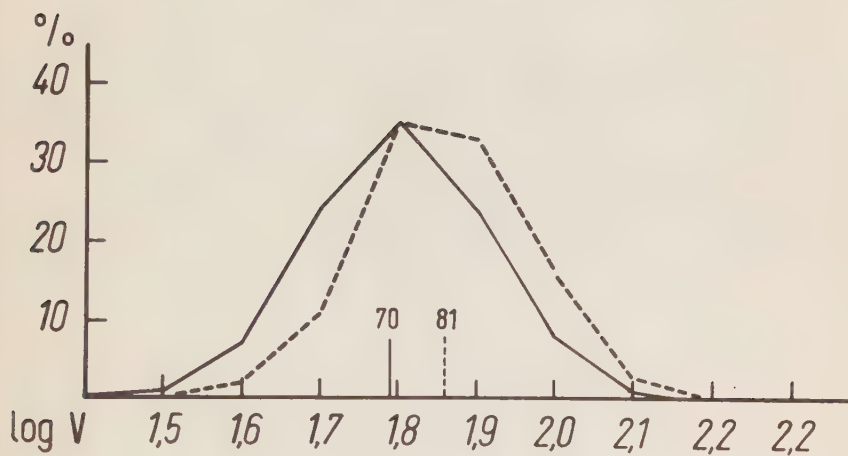


Abb. 4 A L D O S T E R O N

Schrifttum

- ALFERT, M., H.A. BERN und H. KAHN: Hormone influences on nuclear synthesis. IV. Karyometric and microspectrophotometric studies of rat thyroid nuclei in different functional states. Acta ant. 23, 185-205 (1955)
- EIERLMBRAND, F.: Untersuchungen über Genese und Funktion der parafollikulären Zellen der Schilddrüse. Z.mikrosk.-anat.Forsch. 60, 337-354 (1954)
- HERRMANN, M.: Experimentelle Untersuchungen zur Auswirkung einer einmaligen ACTH-Gabe. Ergebn. Anat. EntwGesch. 39, H. 5 (1967)
- HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. 6. Aufl. Thieme, Stuttgart 1962
- KOCH, G.: Zellkernmessungen an der experimentell beeinflussten Rattenschilddrüse. Z. Zellforsch. 47, 517-547 (1958)
- KRACHT, J. und M. SPAETHE: Über Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüsen und Nebennierenrinde. 3 Mitteilungen. Virchows Arch. path. Anat. 323, 174-193 und 629-644 (1953) und 324, 85-109 (1953)
- LUDWIG, K.: Das Zellkernvolumen in der Schilddrüse normaler sowie mit Thiouracil und Thyroxin behandelte Ratten. Acta anat. 11, 146-161 (1950/51)
- NELUMANN, K.H.: Die Morphokinetik der Schilddrüse. Monographie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1963
- PALKOVITS, M.: Angaben und Hilfsmittel zur Auswertung von Kernvariationsuntersuchungen. Z.mikrosk.-anat.Forsch. 67, 343-355 (1961)
- PALKOVITS, M.: Quantitativ-histologische Methoden in Verbindung mit der Schilddrüse und ihre vergleichende Bewertung. Endokrinologie 45, 227-246 (1963)

- TONUTTI, E.: Über die wechselseitige Beeinflussung der thyreotropen und corticotropen Leistung der Hypophyse,
Z. ges. exp. Med. 114, 336-355 (1945)
- TONUTTI, E.: Normale Anatomie der endokrinen Drüsen und endokrine Regulation.
In: Staemmler "Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie".
Walter de Gruyter u. Co. 1955,
S. 1279-1425
- WATZKA, M.: Kapillarhyperämie und Epithelabschilferung an der Schilddrüse Erfrorener.
Z.mikrosk.-anat. Forsch.51, 73-86 (1942)
- WILFLINGSIEDER, P., E. OLBRICH und P. MANGUTSCH: Änderungen der Zellkerngrößen nach länger dauernder medikamentöser Beeinflussung der Schilddrüsentätigkeit beim Meerschweinchen.
Z.mikrosk.-anat.Forsch. 67, 289-302 (1961)

Lebenslauf

Ich Alfred Anton Sakhel, wurde am 18.9.1938 in Jerusalem-Jordanien als Sohn des Apothekers Anton Sakhel und seiner Frau Theresia geboren. Ich habe noch vier Schwestern und zwei Brüder.

Die längste Zeit meines Lebens verbrachte ich in Bethlehem. Dort besuchte ich auch noch ein Jahr die Elementarschule, nach dem ich schon drei Jahre in Jerusalem die Grundschule besucht hatte. Mit zehn Jahren kam ich auf das Terra Santa College in Bethlehem. Es gibt als eine Highschool, und wir haben alle Fächer in der englischen Sprache studiert. Ich hatte Physik, Chemie, arabisch, europäische Geschichte, Mathematik, englische Sprache und Geographie. Nach neun College Jahren machten wir das Maturium. Unser Maturium entspricht den Abitur in Deutschland.

Wir sind im Jahre 1947 von unserem Wohnort Jerusalem ausgewiesen worden und wurden in Bethlehem als Flüchtlinge aufgenommen. Im Jahre 1958 kam ich nach Deutschland und lernte zwei Monate im Goethe-Institut in Kochel/See die deutsche Sprache. Von dort aus ging ich an die Universität in Marburg an der Lahn. Dort studierte ich drei Semester Medizin und legte mein Vorphysikum mit Erfolg ab. Denn wechselte ich an die Universität Erlangen-Nürnberg über um mein Studium fortzusetzen. Nach drei Semestern habe ich mein Physikum bestanden. Nach 6 klinischen Semestern habe ich mein Staats-examen mit Erfolg bestanden.

Alfred Anton Sakhel



**BUCH- UND FOTODRUCK
LUDWIG MÜLLER
ERLANGEN · FAHRSTR. 5**